



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UnICEUB**  
**PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**GABRIEL GUIMARÃES MUNIZ**  
**GUSTAVO ALBERGARIA BRÍZIDA BACHTÖLD**

**PROSSEGUIMENTO DE ESTUDO DE COORTE HISTÓRICA DE PACIENTES COM  
BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS E PROGNÓSTICO NO DISTRITO  
FEDERAL DE 2012 A 2018**

**BRASÍLIA**

**2019**



**GABRIEL GUIMARÃES MUNIZ**  
**GUSTAVO ALBERGARIA BRÍZIDA BACHTÖLD**

**PROSSEGUIMENTO DE ESTUDO DE COORTE HISTÓRICA DE PACIENTES COM  
BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS E PROGNÓSTICO NO DISTRITO  
FEDERAL DE 2012 A 2018**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica  
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e  
Pesquisa.

Orientação: Flávia Alves Neves Mascarenhas

**BRASÍLIA**

**2019**

## RESUMO

O câncer de colo de útero é o câncer do trato genital mais comum e o fator de risco mais importante para seu desenvolvimento é a infecção pelo vírus HPV. Mas, outros fatores relacionados ao hospedeiro, como imunidade e hábitos de vida, podem contribuir para o surgimento da neoplasia. A doença ocorre por um longo período como uma lesão precursora rastreada com o teste de Papanicolau. Se houver progressão da lesão, ela poderá ser diagnosticada com exames clínicos ou complementares. O tratamento varia de acordo com as características particulares das lesões neoplásicas. A alta incidência dessa patologia no Brasil se contrapõe à existência de um sistema de prevenção eficaz - o esquema vacinal contra o HPV - e um eficiente método de rastreio das lesões pré neoplásicas. Dessa forma, a patologia é dita prevenível na maioria dos casos. Esse cenário mostra que um estudo como este é necessário para a melhor caracterização do perfil da assistência instituída no Distrito Federal. O objetivo do trabalho foi estudar os aspectos socioepidemiológicos e analisar a assistência, acompanhamento e prognóstico de pacientes com resultados alterados em biópsias de colo uterino do HMIB entre 2012 e 2018. Trata-se de estudo baseado numa coorte histórica, observacional e descritiva, com dados secundários obtidos do HMIB, utilizando registros de biópsias alteradas coletadas no DF de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015 e acompanhamento das pacientes com essas biópsias alteradas até 31 de dezembro de 2018. O estudo incluiu 771 pacientes, com idade média de 38 anos. Na menarca a média de idade foi de 13,5 anos e da coitarca de 17,0 anos. A multiparidade esteve presente em 83,3% das pacientes. As mulheres com múltiplos parceiros sexuais chegaram a 39,8%. As tabagistas foram 22,1% das pacientes. Houve no estudo 2,5% de casos HIV positivos. Um histórico familiar de câncer ocorreu em 36,3% das mulheres incluídas na pesquisa. LIEAG foi o resultado citológico predominante: 62,3%. O diagnóstico da biópsia realizada à colposcopia e na conização mais comum foi NIC III, 57,2% e 64,2%, respectivamente. O tratamento predominante foi conização: 88,3%. O seguimento continuado ocorreu apenas em 42,6% dos casos e, nesse grupo, 41,2% das pacientes receberam alta. Ao longo do seguimento, 2,2% dos casos evoluíram para óbito. Concluiu-se que os fatores de risco são muito importantes na gênese das lesões precursoras de câncer de colo uterino. Houve uma concordância entre a maioria dos laudos citológicos – LIEAG – e o resultado histopatológico final – NIC III –, o que indiretamente pode sugerir que há uma boa qualidade do serviço de patologia da rede pública e do HMIB, em especial. O grupo de pacientes que realizou um bom acompanhamento apresentou um melhor desfecho primário – prognóstico – e desfechos secundários em relação à doença. Uma base de dados que mostre o seguimento detalhado das mulheres incluídas no programa de prevenção da neoplasia de colo uterino seria bastante válida para a prevenção da evasão das pacientes e para que houvesse uma garantia da realização dos exames preventivos.

**Palavras-Chave: Neoplasias do Colo do Útero. Neoplasia Intraepitelial Cervical. Teste de Papanicolau.**

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – RESULTADOS CITOLÓGICOS DAS PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	33
TABELA 2 – RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS PRÉ-TRATAMENTO DAS PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	34
TABELA 3 – TRATAMENTOS DAS PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	34
TABELA 4 – RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS PÓS-TRATAMENTO DAS PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	35

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO I – DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF POR FAIXA ETÁRIA .....	27
GRÁFICO II – MÉDIA DE IDADE DE MENARCA E COITARCA DE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	28
GRÁFICO III – PERCENTUAL DE MULTIPARIDADE ENTRE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	29
GRÁFICO IV – PERCENTUAL DO NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS ENTRE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF .....	30
GRÁFICO V – PERCENTUAL DO PERFIL TABÁGICO DE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF.....	31
GRÁFICO VI – PERCENTUAL DE HISTÓRICO FAMILIAR DE CÂNCER DE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF.....	32
GRÁFICO VII – PERCENTUAL DA QUALIDADE DO SEGUIMENTO DE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF.....	36
GRÁFICO VIII – PERCENTUAL DE PACIENTES COM BIÓPSIAS DE COLO UTERINO ALTERADAS DE 2012 A 2015 NO HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE BRASÍLIA – DF QUE RECEBERAM ALTA DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA GINECOLÓGICA.....	36

## LISTA DE ABREVIações

AGC: Células Glandulares Atípicas

AGC-H: Células Glandulares Atípicas não podendo excluir Lesão de Alto Grau

AGC-US: Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado

AIS: Adenocarcinoma *in situ*

AOI: Células Atípicas de Origem Indefinida

ASC-H: Células Escamosas Atípicas não podendo excluir Lesão de Alto Grau

ASC-US: Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado

LIEAG: Lesão Intraepitelial de Alto Grau

LIEBG: Lesão Intraepitelial de Baixo Grau

MS: Ministério da Saúde

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

NIC I: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I

NIC II: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau II

NIC III: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	12
3. METODOLOGIA	
3.1 Tipificação .....	23
3.2 Caracterização do local da pesquisa.....	23
3.3 Objeto de estudo .....	24
3.4 Delimitação e universo da amostra.....	24
3.5 Instrumento de coleta ou de geração de dados .....	25
3.6 Procedimentos metodológicos .....	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	27
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
6. REFERÊNCIAS .....	39
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS .....	43

## 1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo do útero, que também pode ser chamado de câncer cervical, é originário de lesões precursoras, persistentes, causadas por variantes oncogênicas do Papiloma Vírus Humano (HPV) (COHEN et al., 2019).

A epidemiologia da doença mostra que esse tipo de câncer é o sétimo mais incidente no mundo e o terceiro mais incidente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama e do câncer colorretal (excetuando-se os casos de câncer de pele não-melanoma). No Brasil, esse tipo de câncer é o mais comum entre os cânceres ginecológicos, sendo que, entre as mulheres, é o segundo câncer mais comum, atrás apenas do câncer de mama (SADALLA et al, 2015) e é a quarta maior causa de mortes de mulheres no país. O número de novos casos da doença para 2018 no Brasil foi estimado em 16.370 casos (INCA, 2017).

O câncer cervical apresenta uma maior incidência à medida que se atinge a faixa etária de 40 a 50 anos (ANDERSSON; MINTS; WILANDER, 2013), acometendo um grupo populacional mais jovem quando comparado a outros tipos de neoplasias.

Os principais fatores de risco socioepidemiológicos que contribuem para o aparecimento da doença são: nível socioeconômico baixo, nível de escolaridade baixo, sexarca precoce, múltiplos parceiros sexuais, baixa idade na primeira gravidez, multiparidade, longo período de uso de contraceptivos, história prévia de contaminação por doenças sexualmente transmissíveis, história prévia de verrugas genitais, tabagismo, dieta pobre em folatos, caroteno e vitamina C, falta de realização de exames preventivos de rastreio ou esfregaço anormal prévio, infecção pelo HIV e imunossupressão (AGGARWAL, 2014).

Em relação à etiologia da doença, o principal agente é o HPV. Esse é um vírus de DNA capaz de infectar a pele e as mucosas. Existem cerca de 150 variantes do vírus, sendo que 40 tipos podem infectar o trato ano-genital. Existem 13 tipos de HPV considerados oncogênicos, sendo os de maior risco oncogênico os vírus tipo 16 e 18, responsáveis por 70% dos casos de câncer cervical. A transmissão do vírus se dá por contato direto com a pele ou mucosa infectada, principalmente por contato sexual (INCA, 2016).

A doença na maioria das vezes é assintomática, tendo manifestações clínicas em apenas 5% dos casos. Em seu estágio inicial de lesões precursoras, não tem sinais e sintomas

cl clinicamente significativos, porém em estágios mais avançados as mulheres acometidas podem apresentar sangramento vaginal, dor e corrimento. As lesões clínicas aparecem como verrugas ou condilomas acuminados. As lesões subclínicas não são vistas a olho nu e só podem ser identificadas por exames de citologia, histopatologia e biologia molecular (INCA, 2016).

Segundo a OMS, existem três grupos de câncer de colo de útero: de células escamosas (70 a 80% dos casos), adenocarcinoma (10% a 15% dos casos) e outros tumores epiteliais como neuroendócrinos e carcinomas não diferenciados (COLOMBO et al., 2012).

O tratamento é realizado de acordo com as mais variadas características das lesões precursoras ou do tumor. Podem ser realizados procedimentos como cirurgia, quimioterapia e radioterapia ou ainda eletrocirurgia (COHEN et al., 2019).

O seguimento efetivo das pacientes com lesões precursoras ou câncer de colo de útero envolve diagnóstico e tratamento adequados (BARCELOS et al., 2017).

Pode-se dizer que o desafio do Brasil é reduzir continuamente a taxa de mortalidade de mulheres por câncer cervical, tomando como referência a Ásia Ocidental com incidência de 4,4 casos a cada 100.000 mulheres e Austrália e Nova Zelândia com 5,5 casos a cada 100.000 mulheres, o que representa uma taxa menor que dois por cento da mortalidade (BARCELOS et al., 2017).

Para que isso ocorra, é necessário que seja feito um seguimento de boa qualidade e um programa de rastreamento eficiente. Deve-se destacar que esse rastreamento pode ter um impacto muito grande na redução da mortalidade por câncer de colo uterino (INCA, 2016) se ele for realizado por intermédio de um programa adequado de diagnóstico e de tratamento de lesões pré-neoplásicas (ALVES; GUERRA; BASTOS, 2009).

Também é notório que o maior problema no Brasil não é a técnica/metodologia usada para a citologia oncótica, e sim a falta de um programa organizado de rastreio no país, já que não há um bom controle em relação às mulheres que realizam o exame no que diz respeito à sua periodicidade. O rastreio feito é considerado “oportunístico”, sem a periodicidade adequada ou um planejamento que permita que essa técnica seja eficaz na maioria dos casos (JUNIOR; LIMA; DA SILVA, 2017) e configura-se num grande entrave para que ainda não haja uma redução substancial da incidência neoplasia de colo de útero no país (INCA, 2016). Neste cenário, é útil uma base de dados concisa e objetiva, que mostre a razão da

ineficiência dos programas de rastreamento, de forma a possibilitar a sua alteração, e o seguimento de qualidade das pacientes neles inseridas e uma futura possibilidade de melhora na taxa de morbidade e mortalidade da doença.

Assim, a pesquisa visa ao contínuo aperfeiçoamento do Programa de Rastreamento de Câncer do Colo do Útero realizado no DF, para deixar à disposição da comunidade um compilado de dados que forneça análises importantes dos resultados das citologias. A melhora do referido Programa de Rastreamento poderá diminuir os custos elevados do diagnóstico e tratamento do câncer de colo de útero, já que, por intermédio de um melhor entendimento do perfil epidemiológico das mulheres avaliadas, pode-se diminuir os gastos com procedimentos, internações e cirurgias (NOVAES et al., 2015).

O resultado deste trabalho poderá ser bastante relevante para a comunidade científica brasileira, vez que a disponibilização dos dados e de informações colhidas servirão como complemento na avaliação da morbidade e do panorama de seguimento do câncer de colo de útero no Brasil.

O objetivo geral do trabalho foi analisar os aspectos socioepidemiológicos envolvidos na gênese e no desenvolvimento do câncer cervical e estudar o seguimento das pacientes com resultados alterados em biópsias de colo uterino do HMIB, analisando a assistência, o acompanhamento e o prognóstico dessa população, que foi seguida de 1º de janeiro de 2012 até 31 de dezembro de 2018 na coorte.

Os objetivos específicos foram os seguintes: descrever e analisar as características socioepidemiológicas no seguimento das pacientes com biópsias de colo uterino alteradas do HMIB, de 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015; analisar o percentual de cada um dos achados histopatológicos encontrados dentre o total dos exames realizados – biópsias de colo uterino alteradas – entre 1º de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015; calcular os indicadores de proporção, utilizando o resultado da biópsia para cada achado citológico alterado: proporção de Neoplasia em Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado – ASCUS; proporção de Células Escamosas Atípicas Não Podendo Excluir Lesão de Alto Grau – ASC-H; proporção de neoplasia em Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado – AGC; proporção de Neoplasia em Células Atípicas de Origem Indefinida – AOI; proporção de Neoplasia em Lesões Intraepiteliais Escamosas de Baixo Grau – LIEBG; proporção de Neoplasia em Lesões Intraepiteliais Escamosas de Alto Grau – LIEAG; proporção de Neoplasia em Carcinoma Escamoso Invasor; proporção de Neoplasia em

Adenocarcinoma *in situ* – AIS e proporção de Neoplasia em Adenocarcinoma Invasor; correlacionar as características socioepidemiológicas com o diagnóstico histológico e histopatológico e avaliar a eficácia do seguimento das pacientes, a partir dos diagnósticos baseados nas biópsias realizadas no período por meio da análise de prontuários de consultas subsequentes e por intermédio de critérios dispostos em ficha de coleta de dados, em anexo, no Apêndice.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O câncer de colo do útero tem incidência de 528 mil casos novos por ano (BRASIL, 2017; WHO, 2013) e apresenta uma maior incidência, à medida que a mulher atinge a faixa etária de quarenta a cinquenta anos, atingindo um grupo populacional mais jovem, quando comparado a outros tipos de neoplasias (ANDERSSON; MINTS; WILANDER, 2013). Entre as regiões mais desenvolvidas, a taxa de incidência da neoplasia fica em torno de 9,9/100 mil, enquanto nas menos desenvolvidas por volta de 15,7/100 mil. No país, as taxas de incidência variam entre as regiões. Desconsiderando os cânceres de pele não melanoma, o câncer cervical é o primeiro mais incidente no Norte – 25,62/100 mil –, o segundo no Nordeste – 20,47/100 mil – e no Centro-Oeste – 18,32/100 mil – e o quarto no Sul – 14,07/100 mil – e no Sudeste – 9,97/100 mil. Para o ano de 2018, no Brasil, estima-se uma incidência de 16.370 casos com uma taxa de incidência de 15,43 casos para cada 100.000 mulheres (BRASIL, 2017).

Em relação à mortalidade, verificou-se que o risco de morrer antes dos 75 anos de idade por câncer de colo de útero nas regiões menos desenvolvidas, em populações de baixa e média renda, é três vezes maior. No Brasil, essa neoplasia corresponde à quarta causa de morte por câncer entre as mulheres (INCA, 2017) sendo que em 2015, houve 5.727 mortes por câncer de colo uterino no país (BRASIL, 2017). Desta forma, percebe-se que as taxas de mortalidade por este tipo de neoplasia são importantes parâmetros de saúde, já que o seu aumento reflete a fragilidade de programas de atenção à saúde (WHO, 2013).

Em relação à etiologia do câncer de colo de útero é consenso na literatura acerca da relação direta entre o câncer de colo uterino e a infecção pelo papilomavírus humano – HPV –, sendo este o principal causador da gênese da doença, já que se observa a persistência do DNA deste vírus nas lesões precursoras e nas lesões neoplásicas (CROSBIE et al., 2013).

A infecção pelo HPV é uma infecção sexualmente transmissível – IST – que atinge pele e mucosas (INCA, 2017) mais comuns no mundo. Estima-se que até os cinquenta anos de idade, aproximadamente 80% das mulheres serão infectadas pelo HPV, mas, felizmente, a maioria dos casos será autolimitada, sendo possível a remissão e cura da infecção num prazo de cerca de dois anos (ROURA et al., 2016; HOFFMAN; SCHORGE; SCHAFFER, 2014).

Existem mais de 150 tipos de HPV já identificados, e cerca de quarenta tipos destes são capazes de infectar o trato genital (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017). Os genótipos de HPV podem ser clinicamente divididos em baixo ou alto risco em relação à sua oncogenicidade. Os tipos de HPV de baixo risco são o 6 e o 11, responsáveis pelo aparecimento de quase todas as verrugas ou condilomas genitais e por uma pequena parte das formas subclínicas de infecção por HPV. Os tipos de HPV de alto risco são: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58 e 59, sendo que os subtipos HPV 16 e 18 são os mais incidentes, já que correspondem a 57,9% e 12,8% dos casos de câncer, respectivamente (BERNARD et al., 2013; HOFFMAN; SCHORGE; SCHAFFER, 2014; WHO, 2013). A infecção persistente por quaisquer dos tipos de HPV de alto risco é importante, mas não determina a doença, já que fatores adicionais são importantes para induzir a persistência da infecção e a carcinogênese (ROURA et al., 2016; WHO, 2013).

A infecção pelo HPV pode evoluir para a forma latente, proliferativa ou neoplásica. Na forma latente, as células estão infectadas, porém não há reprodução viral, de forma que não há manifestações clínicas ou formas detectáveis do vírus nos tecidos. Na forma proliferativa, ocorre a reprodução completa do vírus devido à diferenciação completa e à descamação fisiológica das células escamosas do colo. Por conta da necessidade de ocorrência complexa de diferenciação e de descamação para o desenvolvimento completo desse vírus, a progressão para a doença maligna é pouco provável. As lesões representativas desta forma da doença são geralmente subclínicas e, portanto, não são vistas a olho nu e só podem ser identificadas nos exames de citologia, de histopatologia e de biologia molecular (INCA, 2017). As infecções proliferativas expressam-se mais comumente por meio das verrugas genitais. Por fim, na infecção neoplásica a maturação epitelial não acontece de maneira completa e ainda ocorre de forma abreviada, havendo perda do controle do ciclo celular e acontecendo muitas replicações celulares sem que decorra a diferenciação, o que pode levar ao potencial maligno (HOFFMAN; SCHORGE; SCHAFFER, 2014).

A probabilidade de infecção pelo HPV e o desenvolvimento de câncer de colo uterino dependem da combinação de diversos fatores de risco que contribuem para o aparecimento da doença como: o nível socioeconômico baixo, o nível de escolaridade baixo, a sexarca precoce, os múltiplos parceiros sexuais, a baixa idade na primeira gravidez, a multiparidade, o longo período de uso de contraceptivos, a história prévia de contaminação por doenças sexualmente transmissíveis, a história prévia de verrugas genitais, o tabagismo, a dieta pobre em folatos, o caroteno e a vitamina C, a falta de realização de exames preventivos de

rastreio ou o esfregaço anormal prévio, a infecção pelo HIV e a imunossupressão (AGGARWAL, 2014).

Para impedir que a infecção pelo HPV se torne maléfica às portadoras do vírus, é necessária a prevenção, que pode ser: primária, secundária ou terciária (AGGARWAL, 2014).

A prevenção primária do câncer de colo de útero envolve fatores como a cessação do tabagismo – com o aumento de até três vezes o risco de desenvolvimento de câncer de colo uterino de acordo com número de cigarros fumados por dia e a quantidade de tempo de fumo –, o uso de preservativos – que contribui com a diminuição de até 80% do risco de desenvolvimento de câncer cervical para mulheres cujo parceiro utiliza este método contraceptivo –, a seleção na escolha dos parceiros sexuais – já que o risco de desenvolvimento de câncer de colo de útero em mulheres é de três a seis vezes maior - quando estas se relacionam com seis parceiros ou mais –, o retardamento do início da atividade sexual – o risco é de dois a oito vezes maior de desenvolvimento de câncer de colo de útero em mulheres com coitarca aos dezoito anos comparado com a coitarca aos 21 anos – e a diminuição do uso prolongado de contraceptivos combinados de estrógeno e progesterona – uma vez que o risco de desenvolvimento de câncer de colo de útero em mulheres que usaram contraceptivos orais por cinco a nove anos é até três vezes maior em comparação a mulheres que nunca o usaram. Além disso, deve-se lembrar que o consumo de alguns micronutrientes funciona como fator protetor do desenvolvimento da infecção pelo HPV, com destaque para a ingestão de vitaminas A, E, C e do complexo B (AGGARWAL, 2014).

Cabe destacar, também, a vacina contra o HPV, considerada uma importante forma de prevenção primária, capaz de evitar a infecção pelos principais tipos de HPV de alto risco (COSTA et al., 2017).

As vacinas foram desenvolvidas para combater os tipos de HPV mais oncogênicos. Tais vacinas contêm réplicas de proteínas L1, proteínas contidas no DNA do vírus que promovem a transcrição do material genético do HPV, chamadas partículas vírus-like, que são tipo-específicas. Existem, atualmente, três tipos de vacinas profiláticas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* – FDA: a vacina bivalente, que protege contra os vírus HPV tipos 16 e 18; a vacina quadrivalente, que protege contra os vírus 16, 18, 6 e 11; e a vacina nonavalente, que protege contra os tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, que ainda não está disponível ainda no Brasil (COSTA et al., 2017). Vale lembrar que essas vacinas previnem

a infecção pelo já mencionado vírus e não têm eficácia no combate ao câncer do colo de útero causado pelo HPV (COHEN et al., 2019).

Outro importante fator relacionado à prevenção primária da doença é a proteção contra o vírus da imunodeficiência adquirida – HIV –, já que o risco de desenvolvimento do câncer de colo de útero causado pelo HPV aumenta em cinco vezes, caso a mulher também seja portadora de HIV, comparado com mulheres não-portadoras (COHEN et al., 2019).

A prevenção secundária envolve o rastreamento e o tratamento de lesões pré-malignas. Como o câncer de colo de útero normalmente é uma evolução de lesões pré-malignas, a prevenção da progressão destas lesões ocorre pelo diagnóstico precoce e pelo manejo adequado que envolva algum método destrutivo ou, preferencialmente, a exérese completa da lesão e a análise histopatológica do material. Um dos métodos destrutivos é a crioterapia, a mais eficaz em lesões que envolvem, no máximo, um a dois quadrantes do colo uterino sem envolvimento endocervical. Já a exérese pode ser feita por meio da EAZT – exérese completa da zona de transformação – ou da conização que, ao contrário da crioterapia, podem ser realizadas em toda a zona de transformação e até em lesões que se estendem por até um centímetro do canal endocervical e, ainda, podem ser efetivas para a extração de espécime para análise histológica. A EAZT e a conização costumam ser os procedimentos preferíveis, já que é possibilitada a análise histopatológica do material, confirmando a profundidade da lesão e, conseqüentemente, é possível determinar se a lesão em questão era uma lesão pré-neoplásica – que não invadiu a membrana basal – ou um câncer microinvasor. Além disso, deve-se lembrar que o EAZT e a conização são procedimentos seguros e raramente podem ter alguma complicação como o sangramento pós-operatório, a infecção ou a dor abdominal em cólica (AGGARWAL, 2014).

Há que se destacar os testes de biologia molecular que têm o objetivo de identificar o DNA do HPV. Entre eles, deve-se dar atenção à reação em cadeia de polimerase ou PCR, que amplifica uma parte pequena desse DNA milhões de vezes para posterior análise, bem como o teste de captura híbrida, que utiliza sondas de RNA complementares à área analisada de DNA para formar uma molécula híbrida DNA-RNA, a qual, posteriormente, liga-se a anticorpos marcados com fosfatase alcalina; após este processo, todo o material pode ser analisado por um método de quiluminescência. Este teste de captura híbrida é capaz de mostrar o tipo de vírus e a carga viral presente no organismo da paciente e pode ser subdividido em duas categorias: a de primeira geração, que identifica os HPVs de subtipos

16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52 e 56, e a de segunda geração que identifica os subtipos 39, 58, 59 e 68 (ROCHA; MELO, 2010).

Ainda em relação à prevenção secundária destacam-se os programas cujo objetivo primeiro é o rastreamento em massa das já citadas formas de infecção ainda nas formas pré-invasivas ou invasivas iniciais. Neste aspecto, o exame preventivo, também chamado popularmente de Papanicolau, é de extrema importância para a identificação precoce dos casos, devido à sua alta sensibilidade (KOLIOPOULOS et al., 2010). O rastreamento por meio deste exame tornou-se tão importante mundialmente, que ele passou a ser um componente da ficha prática: Principais Indicadores de Desempenho e Impacto de Programas Nacionais de Prevenção e Controle de Câncer do Colo do Útero proposto pela OMS (WHO, 2013).

O exame citopatológico foi introduzido em 1940, por George Papanicolau, e é baseado nas análises morfológica e citológica de células colhidas no colo uterino. O Exame possui as vantagens de ser simples, barato e com uma capacidade de detecção de alterações precoces no colo uterino e, por isso, ideal para ser instituído em larga escala (PAPANICOLAOU; TRAUT, 1941; DAVIM et al., 2005). As células malignas presentes no câncer de colo de útero são identificadas neste Exame por uma variedade de formas nucleares: grandes, irregulares, multilobuladas, e contendo micronúcleos, diferenciando-se das células normais do epitélio cervical, que possuem um núcleo regular arredondado ou ovalado (SMITH et al., 2018).

A prevenção terciária envolve o tratamento do câncer de colo do útero e cuidados paliativos que possibilitem a limitação da incapacidade e a promoção da reabilitação de cada paciente. Os principais desafios para a instituição de um tratamento efetivo no Brasil são a manutenção de uma unidade de referência que possibilite o acesso e a assistência contínua de acordo com as necessidades de cada paciente, a adesão destas pacientes ao tratamento e a disposição de recursos e de pessoal qualificado para que sejam oferecidos cuidados paliativos que possam aliviar, de forma efetiva, a dor e o sofrimento de pacientes em estágios graves (OPAS/OMS, 2013).

Segundo o Ministério da Saúde, a prevenção do câncer de colo do útero deve ser feita por um rastreamento com início aos 25 anos de idade para as mulheres que já iniciaram a atividade sexual. Os dois primeiros exames citológicos devem ser realizados anualmente e, se ambos apresentarem resultados negativos, os próximos exames deverão ser feitos de três em três anos. Os exames devem ser realizados até os 64 anos de idade, não sendo mais

necessária a sua execução, quando, após essa idade, as mulheres tiverem dois resultados negativos e consecutivos, pelos últimos cinco anos (INCA, 2016).

Os diagnósticos das citologias encontradas no Papanicolau baseiam-se no sistema de classificação Bethesda de 2001, que padroniza a nomenclatura citopatológica para uma escala universal (INCA, 2013; SOLOMON et al., 2002). Neste sistema, os resultados podem, a princípio, apresentarem-se normais ou com alterações benignas. Já os principais resultados fora da normalidade encontrados são classificados, inicialmente, como provenientes de células epiteliais escamosas e glandulares. Os de células escamosas são divididos em: Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau – LSIL ou LIEBG, Lesão Intraepitelial Escamosa de Alto Grau – HSIL ou LIEAG, Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado – ASCUS, Células Escamosas Atípicas que não excluem LIEAG – ASC-H, e Carcinoma de Células Escamosas - CEI. Já os resultados anormais de células glandulares são divididos em Células Glandulares Atípicas – AGC, Adenocarcinoma *in situ* – AIS e Adenocarcinoma Invasor. Por fim, há os resultados chamados de indefinidos (INCA, 2016).

Em relação aos laudos indeterminados, a sensibilidade do teste de Papanicolau, quando alterado para Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado, ou pior, é de 91,3%, considerando como referência o resultado da biópsia para Lesões de Alto Grau. A especificidade da citologia, neste contexto, é de 26,3% (BLATT et al., 2015).

Em relação à citologia de ASCUS, é sabido que o risco de evolução dessa Lesão para o câncer propriamente dito é de 0,18%, em cinco anos (KATKI et al., 2013). De acordo com dados da SISCOLO – Sistema de Informação do Câncer de Colo de Útero -, de janeiro a outubro de 2015, entre todos os exames realizados no Brasil, 2% aproximadamente receberam laudo de ASCUS, o que corresponde a aproximadamente 55% de todos os exames citológicos alterados (MINISTERIO DA SAÚDE, 2015).

Segundo o MS, nas mulheres com resultado de ASCUS e com idade de trinta anos ou mais deve ser realizado um novo exame citopatológico em um intervalo de seis meses, precedido, se necessário, do tratamento de processos infecciosos e/ou de medidas que melhorem o trofismo genital na Unidade Básica de Saúde – UBS. Para as mulheres com a idade menor que trinta anos, a repetição da citologia é recomendada no intervalo de doze meses; no caso da paciente ter dois exames citopatológicos consecutivos negativos realizados na UBS, com intervalo de seis meses ou doze meses ou se a idade for menor que trinta anos, a paciente deverá retornar à rotina de rastreamento citológico padrão trienal.

No entanto, se o resultado de uma segunda citologia for igual ou mais significativo que o primeiro, ou se o laudo for ASC-H, esta mulher deverá ser encaminhada à Unidade de Referência para colposcopia (INCA, 2016).

A colposcopia é um exame utilizado para avaliar resultados anormais ou inconclusivos de um teste de rastreamento para câncer do colo do útero. O Exame é útil na identificação de lesões pré-cancerígenas cervicais que são passíveis de tratamento e permite que haja uma conduta conservadora em casos em que não há suspeita de progressão para uma lesão maligna (KHAN et al., 2017).

Para que a colposcopia seja adequada, existem critérios mínimos, a saber: uma boa visualização do colo uterino e da junção escamocolunar – JEC, a investigação da presença de regiões acetobranças e lesões, a visibilidade dessas lesões, bem como o tamanho e a localização das lesões, além da impressão à colposcopia (KHAN et al., 2017).

Um dos aspectos mais importantes do exame colposcópico é que ele permite a prevenção do câncer de colo uterino pela identificação de lesão suspeita e a posterior realização imediata de biópsia, o que conduz a um diagnóstico histopatológico que possibilita melhor o controle da doença, com maior chance de cura (KHAN et al., 2017).

Em relação à LIEBG, pode-se dizer que é uma lesão que representa grande evidência citológica de infecção por HPV, já que dois terços destes laudos são positivos para tipos oncogênicos desse vírus (KATKI et al., 2013). Esta lesão, geralmente, apresenta uma grande chance de regressão espontânea e de cura, sem que, para isso, tenha de haver tratamento ou intervenção. O que difere a LIEBG de uma LIEAG é que a última é associada à persistência do vírus HPV na região infectada e tem um grande risco de evolução para câncer (SOUTO; FALHARI; CRUZ, 2005).

A LIEAG é a alteração citológica mais comum em mulheres jovens. A chance de desenvolvimento de câncer a partir dessa lesão é de 0,16%<sup>28</sup>. De janeiro a outubro de 2015, no Brasil, a prevalência de LIEAG foi de 0,2% dentre todos os resultados citopatológicos realizados. Ao se considerar apenas os exames alterados, sua incidência foi de 7,4%, correspondendo ao quarto diagnóstico mais frequente (MINISTERIO DA SAÚDE, 2015).

A Lesão Intraepitelial de Alto Grau é o precursor imediato do câncer de colo de útero e é proveniente de células metaplásicas situadas na região entre a JEC antiga e a JEC atual, também chamada de Zona de Transformação – ZT, que tem em seu interior células com altíssima capacidade de replicação que, quando infectadas pelo vírus HPV, podem evoluir

para uma proliferação desordenada. Com o passar do tempo, o processo de replicação desordenado pode estender-se para muito além da membrana basal do epitélio em questão, chegando, possivelmente, ao câncer propriamente dito. Por conta da possível evolução para neoplasia, a LIEAG é um importante elemento para a prevenção secundária do câncer, já que mostra que uma intervenção nesse estágio pode ser viável, pois há um grande intervalo de tempo necessário desde proliferação da lesão até a instalação da doença propriamente dita (SCHIFFMAN; WENTZENSEN, 2014).

Feito o diagnóstico citológico de LIEAG, é preconizado pelo MS que mulheres com mais de 25 anos devem repetir o exame citopatológico após seis meses, na UBS. Se uma das citologias subsequentes em um ano for positiva, a paciente deverá ser encaminhada a uma unidade de referência para colposcopia. Caso os dois resultados do exame no ano subsequente forem negativos, a mulher pode retornar à rotina de rastreamento citológico trienal padrão (INCA, 2016).

Na colposcopia, se houverem achados sugestivos de alterações de alto grau, de JEC visível, de lesão restrita ao colo e, se for ausente a suspeita de invasão ou de doença glandular, é mandatória a realização de uma excisão por intermédio da técnica ver e tratar. Em locais com qualidade da citologia não garantida ou em momentos em que o colposcopista não se sentir seguro quanto aos achados, pode ser realizada uma biópsia. Se o resultado for negativo ou LIEBG, deve-se repetir o exame citológico e a colposcopia em seis meses. Caso o resultado seja LIEAG novamente, deve-se realizar o acompanhamento semestral com citologia e colposcopia até haver dois resultados negativos. A partir de então, realiza-se o seguimento trienal. Se for necessária biópsia e o resultado for positivo para câncer, a paciente deve ser encaminhada para a unidade terciária (INCA, 2016).

O Adenocarcinoma *in situ* é uma lesão pré-maligna glandular (KATKI et al., 2013) que sem dúvida nenhuma, é um importante precursor da Adenocarcinoma Invasivo. O rastreamento do AIS pode ser dificultado pela localização da lesão - próxima ou acima da JEC-, podendo ser recoberta por epitélio metaplásico normal ou epitélio displásico e, assim, sendo capaz de confundir o profissional que analisar a citologia (ANDERSSON; MINTS; WILANDER, 2013). Também é importante destacar que, no se o foco do AIS for pequeno, os achados na biópsia cervical e na curetagem endocervical podem ser negativos (KÖSE; NAKI, 2014).

O Adenocarcinoma Invasor tem células neoplásicas com uma arquitetura celular bem diferenciada no exame microscópico. Diferentemente do diagnóstico diferencial precoce com o CEI, o diagnóstico diferencial precoce entre o Adenocarcinoma Invasivo e o AIS, por conta da complexidade da arquitetura celular do último, pode ser, muitas vezes, difícil (COLOMBO et al., 2012).

No período de janeiro até outubro de 2015, no Brasil, a prevalência do diagnóstico citopatológico de Adenocarcinoma *in situ* ou Invasor foi de aproximadamente 0,004% dentre todos os exames realizados, correspondendo a cerca de 0,11% de todos os exames alterados (MINISTERIO DA SAÚDE, 2015).

De acordo com o MS, as mulheres que tiverem uma citologia sugestiva de AIS ou de Adenocarcinoma Invasor devem ser encaminhadas para a realização de exame colposcópico, onde será feita excisão, exceto se houverem achados sugestivos de invasão durante o exame. Confirmada a invasão, deve-se proceder à biópsia. Se a biópsia for negativa ou se houver um diagnóstico diferente de doença invasiva, deve-se realizar a conização do colo uterino. Caso haja confirmação diagnóstica de câncer, deve-se encaminhar a paciente para unidade terciária (INCA, 2016).

No caso de resultado AIS na biópsia é mandatória a realização de histerectomia simples, que deve ser evitada em pacientes com prole incompleta - neste caso, a conização é o único tratamento. No caso de a biópsia mostrar margens cirúrgicas livres ou comprometidas com Neoplasia Intraepitelial de Grau I, o acompanhamento deverá ser feito com citologia seis e doze meses, após a conização. Depois deste período de tempo, o seguimento deverá ser feito somente com citologia anual, com duração de até cinco anos após o procedimento. Se depois destes cinco anos não houver evidências de lesão residual, a paciente poderá voltar a realizar o rastreamento padrão com citologia trienal (INCA, 2016).

O Carcinoma Epidermoide é a mais comum das neoplasias que atingem o colo do útero. Pela classificação da OMS, pode ser dividida em três tipos: queratinizado, em que há a presença de pérolas de queratina, com poucas mitoses; não queratinizado, em que não há a formação de pérolas de queratina, podendo haver algumas células pontuais queratinizadas; e carcinoma de pequenas células, tumores neuroendócrinos (COLOMBO et al., 2012).

Esse carcinoma instala-se após um prolongado período de doença pré-invasiva, denominada Neoplasia Intraepitelial Cervical – NIC, classificada em graus I – lesão de baixo

grau –, II e III – lesões de alto grau –, denominação utilizada na descrição de resultados histopatológicos (MCCREDIE et al., 2008).

As NICs são lesões proliferativas, cursando como atipias de graus variáveis e maturação anormal que substituem parcial ou totalmente a espessura do epitélio escamoso cervical. O diagnóstico padrão-ouro para NIC é o exame histopatológico realizado por meio de uma biópsia incisional ou excisional da lesão cervical (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2013). Este diagnóstico e o tratamento das NICs são muito válidos por essas lesões estarem relacionadas à maior probabilidade de desenvolvimento de Lesões de Alto Grau (AIDÉ et al., 2009; SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2013).

O diagnóstico para as Neoplasias Intraepiteliais Cervicais e seu grau são determinados pela diferenciação, maturação e estratificação das células analisadas, anomalias nucleares, que podem mostrar núcleos aumentados, maior razão núcleo/citoplasma, maior intensidade de coloração nuclear – hiper Cromasia –, polimorfismo nuclear e variação do tamanho nuclear – anisocariose (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2013).

A lesão NIC I mostra uma boa maturação com células indiferenciadas restritas às camadas profundas. São observadas esparsas figuras de mitose e escassas anomalias nucleares e podem ser encontradas alterações como os coilócitos por conta da infecção pelo HPV, em todo o epitélio (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2013).

Lesões NIC I têm uma grande tendência à regressão por conta da sua instabilidade e têm uma média de permanência no organismo de cerca de um ano e meio (ZHANG et al., 2014). Pode estabelecer-se uma relação entre HPV e esse grau de lesão, já que na maioria das lesões o HPV persiste por apenas um ou dois anos (MOSCICKI et al., 2012).

A lesão NIC II ocorre com displasia confinada à metade inferior ou aos dois terços inferiores do epitélio, principalmente. Nessa lesão encontram-se maior número de atipias celulares do que na NIC I. As figuras de mitose ocorrem em toda a metade inferior do epitélio (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2013).

Na lesão NIC III, a estratificação e a diferenciação celular podem não aparecer ou serem observadas apenas no quarto superficial do epitélio; ademais, estão presentes inúmeras figuras de mitose com formas anormais em toda a extensão do epitélio (SELLORS; SANKARANARAYANAN, 2013).

A probabilidade de progressão da lesão NIC I para NIC II, em doze a 24 meses após a colposcopia, é de 5%, enquanto a probabilidade da lesão NIC I vir a ser NIC III, ou pior, é de

2,8% (MOSCICKI et al., 2012). Em cinco anos, a probabilidade de uma lesão NIC II sofrer regressão para uma lesão do tipo NIC I é de 53,79%, e a probabilidade de ela progredir para uma lesão NIC III é de 19,66% (ZHANG et al., 2014).

Em relação à conduta das mulheres com Carcinoma Escamoso de Colo Uterino encontrado na citopatologia é preconizado o encaminhamento para colposcopia. Se na colposcopia houver achados que sugiram de invasão, deve ser realizada a biópsia. E, no caso de o resultado mostrar lesão invasiva, a paciente deve ser referenciada para uma unidade terciária para tratamento específico (INCA, 2016).

Após a avaliação em unidade terciária, é definido o estadiamento das neoplasias cervicais por meio de exames, sejam eles clínicos laboratoriais e de imagem. O estadiamento geralmente utilizado é o da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia – FIGO. A conduta a seguir, sofrerá variação, de acordo com o estágio obtido após uma série de exames (CALABRICH et al., 2017).

Em relação ao prognóstico do câncer de colo, é importante observar que o Adenocarcinoma está associado a um pior prognóstico, quando comparado com o CEI, já que se pode observar que o primeiro tem um risco cerca de 1,3 vezes maior de morte relacionada à neoplasia em relação ao segundo. Também se deve atentar que a sobrevida global em cinco anos para pacientes com Adenocarcinoma é de 54,7%, enquanto que para pacientes com Carcinoma de Células Escamosas é de 60%. Esta sobrevida pode ser alterada, dependendo do estágio em que a doença é diagnosticada, variando de 88,1% no estágio inicial para 49,7% no estágio avançado em relação ao Adenocarcinoma, e de 90,3% no estágio inicial a 39,1% no estágio avançado para CEI (INTARAPHET et al., 2014).

O seguimento dos pacientes com câncer cervical, de acordo com o *National Comprehensive Cancer Network*, deve ser feito por meio de acompanhamento a cada três a seis meses nos primeiros dois anos e depois a cada seis meses nos três anos seguintes. Estas recomendações foram feitas pelo fato de as recorrências do câncer ocorrer nos primeiros 36 meses após o tratamento de primeira escolha. Dessa forma, se houver suspeita de um caso de recorrência, deve ser feita a biópsia com exames de imagem como a tomografia computadorizada (COHEN et al., 2019).

### 3. METODOLOGIA

#### 3.1 Tipificação

O estudo foi uma coorte histórica, observacional e descritiva, que utilizou dados secundários obtidos do Hospital Materno Infantil de Brasília – HMIB e baseou-se em registros de biópsias alteradas coletadas neste hospital do Distrito Federal – DF, a partir de primeiro de janeiro de 2012 até 31 de dezembro de 2015.

Foram utilizados dados provenientes de uma observação evolutiva, que foi iniciada com o fator estudado e com posterior aferição do desfecho clínico: estudo de coorte. No estudo de coorte, segundo Pereira (2011):

“Um grupo de pessoas é identificado, e é coletada a informação pertinente sobre a exposição de interesse, de modo que o grupo pode ser acompanhado, no tempo, e se verifica os que desenvolvem e os que não desenvolvem a doença em foco e se essa exposição prévia está relacionada a ocorrência da doença.”

A pesquisa, conforme a estrutura do estudo de coorte selecionou um grupo de pessoas que possuíam fatores em comum, e foram reunidas pela primeira vez, no caso, por apresentarem as biópsias de colo de útero alteradas (FLETCHER; FLETCHER; FLETCHER, 2014). *In casu*, o estudo de coorte é da modalidade histórica, porque os dados acerca de exposição e de efeito foram registrados antes do início do estudo atual (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010).

Este estudo foi observacional, já que não alterou o curso da doença, e foi descritivo, pois representou o primeiro passo de uma investigação epidemiológica (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010). Nele foi analisado o seguimento dos casos, por meio da análise de prontuários de consultas subsequentes, em que constava a avaliação de critérios clínicos, detalhadamente dispostos em ficha de coleta de dados, em anexo, no Apêndice.

#### 3.2 Caracterização do local da pesquisa

O estudo foi realizado em Brasília/DF e a coleta de dados feita no serviço de Patologia do HMIB, local para onde são encaminhadas as biópsias de colo uterino das pacientes que realizaram o procedimento neste hospital.

### 3.3 Objeto de estudo

Os estudos acerca dos fatores prognósticos compreendem os desfechos em pessoas doentes (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010). Nesta pesquisa, o objeto de estudo foram as biópsias alteradas em mulheres atendidas no HMIB, no DF, nos anos de 2012 a 2015. A biópsia do colo uterino é considerada o método padrão ouro para o diagnóstico do câncer de colo uterino (INCA, 2016).

Assim, foram consideradas as pacientes que tiveram os seguintes resultados na biópsia, baseando-se na nomenclatura das Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, de 2016 (INCA, 2016):

- Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau II – NIC II;
- Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III – NIC III;
- Adenocarcinoma *In Situ*;
- Carcinoma Escamoso;
- Adenocarcinoma Invasor.

Tomando como base esses possíveis diagnósticos, as pacientes foram divididas em cinco subgrupos que foram objeto desta pesquisa.

Os estudos sobre prognóstico começam a partir da observação em determinado espaço de tempo, durante o curso da doença, e contemplam o seguimento dos pacientes por um período adequado, medindo todos os desfechos relevantes (FLETCHER; FLETCHER; FLETCHER, 2014).

Portanto, o tempo zero considerado neste estudo prognóstico foi o momento em que houve o diagnóstico da primeira biópsia alterada que, para todas pacientes incluídas na amostra, ocorreu de primeiro de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015.

### 3.4 Delimitação e universo da amostra

A população do estudo foi composta por todas as mulheres, de qualquer faixa etária, que apresentaram um resultado de biópsia do colo do útero alterada no HMIB, no período de primeiro de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2015. Além disso, foi feito o acompanhamento destas mulheres com biópsias alteradas até 31 de dezembro de 2018.

Como o HMIB é um hospital de referência da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SES/DF e para lá são encaminhados os casos suspeitos de lesões no colo uterino de grande

parte a população do Distrito Federal, considerou-se que a população-alvo deste estudo teve uma boa amostragem.

Para que houvesse uma correta comparação entre os resultados da citologia e da histologia, foram incluídas no estudo somente as pacientes que apresentaram os registros da citologia e da biópsia com um intervalo de, no máximo, um ano entre os dois exames. E, no caso das pacientes que apresentaram mais de um exame de colpocitologia, foi considerado somente o primeiro exame para a avaliação.

Foram excluídas as mulheres com biópsias alteradas identificadas no período descrito que apresentaram recorrência de Carcinoma ou Adenocarcinoma a essa primeira citologia realizada.

Também foram excluídas mulheres cujos prontuários e/ou resultados de biópsias não foram encontrados no sistema de informação do HMIB.

### 3.5 Instrumento de coleta ou de geração de dados

Foi utilizada uma ficha de extração de dados – vide apêndice – como instrumento de estudo destinada a compilar as informações do prontuário em relação aos dados da paciente: idade, alfabetização, estado civil, paridade, sintomas de apresentação, hábitos pessoais, estadiamento da doença, entre outros. Estes dados foram extraídos dos registros do prontuário eletrônico, sistema *InterSystems TrakCare*<sup>®</sup>, da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SES/DF.

As informações obtidas foram introduzidas e analisadas utilizando o SPSS Versão 16.0 – SPSS Inc., Chicago, IL, EUA – e, a partir daí, foram calculadas as proporções, em porcentagens, de neoplasia presente em cada achado citológico alterado encontrado, como acima descritos.

### 3.6 Procedimentos metodológicos

Visitou-se o serviço de patologia do HMIB e foram coletadas as informações disponíveis dos prontuários das pacientes. Todas as informações foram mantidas sob sigilo.

A primeira análise do prontuário foi feita no momento do diagnóstico da biópsia de colo uterino alterada. Foram registrados os resultados das citologias e das biópsias realizadas no período, além de todas as informações pertinentes à história da paciente. Após esta etapa, foi feita uma avaliação do mesmo prontuário, ao longo de todo o período até 31

de dezembro de 2018, quando, então, foram registrados os dados sobre a evolução da doença: sua cura ou a progressão e em qual estágio se encontrava.

Segundo Pereira (2011):

“Nas investigações em que haja acompanhamento das pessoas, mais de uma variável dependente é escolhida para medir resultados. Essas variáveis podem ser organizadas em hierarquias, de desfecho principal, ou primário, e de desfecho secundário.”

A análise do desfecho primário foi feita com as pacientes seguidas até 31 de dezembro de 2018 na coorte.

Nesse contexto, foram avaliados os seguintes desfechos secundários:

a) Clínicos: realização de tratamento curativo, lesão ou óbito em decorrência de cirurgia, complicações do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico, presença de metástases e óbito até 31 de dezembro de 2018.

b) Relacionados à qualidade do serviço: proporção de mulheres que realizaram o tratamento proposto e proporção de mulheres que foram submetidas ao procedimento recomendado em um tempo ideal/oportuno.

As descrições mostraram os desfechos primário – prognóstico – e secundário nos subgrupos de pacientes acima descritos. Os resultados foram avaliados em conformidade com a expectativa disposta na literatura.

Foi realizada a associação entre as variáveis independentes – características sociodemográficas – e os resultados da citologia, da histologia e dos desfechos primário e secundários – variáveis dependentes.

Também se analisou a associação entre resultados da citologia, histologia com os desfechos primário e secundários – variáveis dependentes.

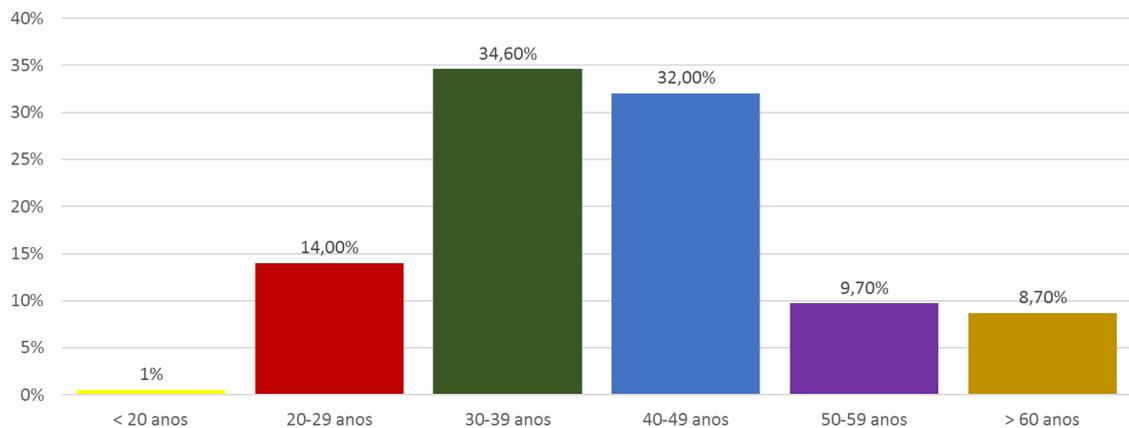
O exame histopatológico de uma amostra de tecido cervical foi considerado o teste padrão-ouro utilizado para avaliar a colpocitologia oncótica.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa realizada teve analisados um total de 827 prontuários de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas. Destes, 56 foram excluídos por não terem sido encontrados no sistema unificado de informações de saúde *InterSystems TrakCare®*, sistema utilizado nos hospitais da rede pública do Distrito Federal. Portanto, ao final da pesquisa, foram incluídas 771 pacientes.

A idade das pacientes foi um dado colhido de todas as pacientes incluídas no estudo, portanto a idade média foi definida com precisão: 38,0 anos. Além disso, pôde-se observar que a maioria das pacientes se encontrava na faixa etária entre trinta e 39 anos, com frequência absoluta de 266 e uma frequência relativa de 34,6%. Em segundo lugar, a faixa etária mais prevalente foi de quarenta a 49 anos, com uma frequência absoluta de 246 e uma frequência relativa de 32,0% (Gráfico I).

**Gráfico I – Distribuição de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF por faixa etária**

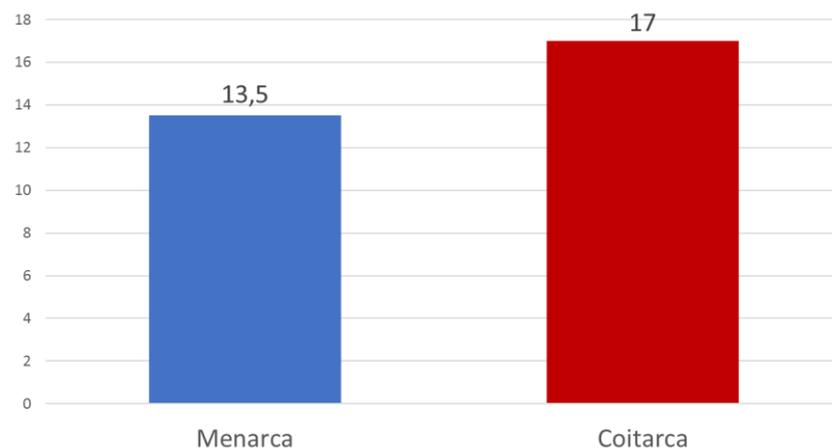


A média de idade das pacientes desse estudo, que foi de trinta e oito anos, é consonante com os dados da literatura, que mostram que essa patologia oncológica atinge maior incidência à medida que as mulheres chegam à faixa etária entre quarenta e 49 anos (COHEN et al., 2019); ou seja, trata-se de um câncer que atinge pacientes mais jovens do que a maioria das neoplasias, que costumam ter uma prevalência diretamente proporcional à idade. O acometimento de uma população mais jovem por essa patologia justifica-se em se considerando que o câncer de colo de útero geralmente inicia-se com uma infecção

sexualmente transmissível, por meio do vírus HPV, que é mais comum nessa faixa etária. Deve-se lembrar de que o grupo de mulheres nesse grupo etário não se submete a exames de rastreamento tanto quanto as mulheres com idade mais avançada - acima de cinquenta anos -, o que favorece a persistência do vírus e a evolução para o câncer, em alguns casos (BARCELOS et al., 2017).

Analisando os fatores de risco socioepidemiológicos, dentre eles o intervalo menarca/coitarca precoce, a média de idade da menarca das pacientes foi de 13,5 anos e a coitarca de 17,0 anos, considerando os prontuários que apresentavam registros (Gráfico II).

**Gráfico II – Média de idade de menarca e coitarca de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília - DF**



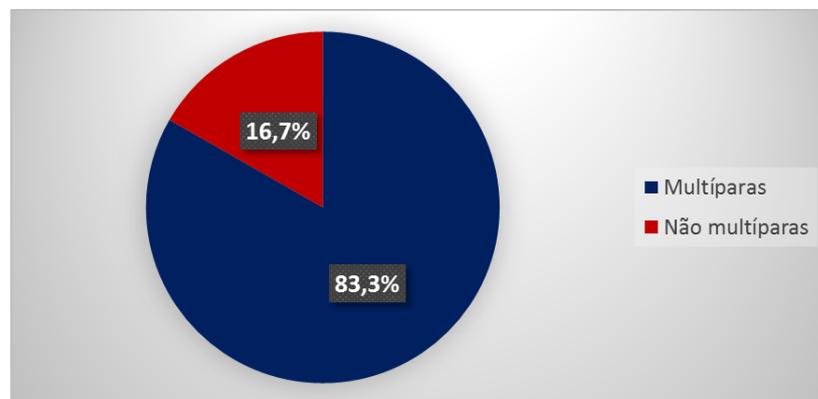
O desenvolvimento ou a parada de progressão da infecção pelo HPV para uma lesão precursora ou o câncer propriamente dito decorre de fatores relacionados ao próprio vírus como carga viral, quantidade de infecções por subtipos diferentes em um único indivíduo, virulência de cada um desses subtipos e ainda fatores imunes, genéticos e ambientais como o comportamento sexual (COHEN et al., 2019).

Avaliando os fatores relacionados à atividade sexual pode-se citar a coitarca precoce, abaixo de quinze anos de idade. O início da atividade sexual em idade mais jovem expõe um epitélio imaturo a um possível contato com o vírus HPV. Estas células epiteliais, que fisiologicamente entrarão em replicação celular, estarão mais suscetíveis a mutações e à proliferação desordenada estimuladas pelo HPV. Assim, este vírus poderá provocar, o desenvolvimento do câncer de colo de útero (CHELIMO et al., 2013). A idade média de sexarca das pacientes no presente estudo foi bem próxima à idade definida como ponto de

corte de um início de prática sexual precoce, o que poderia explicar a grande prevalência de biópsias nessa população com o diagnóstico de NIC III – Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III - lesão com maior risco de desenvolvimento para malignidade.

Outro fator de risco analisado foi a multiparidade – condição da mulher que já teve mais de um filho –, sendo relatada por 602 pacientes, que representa uma porcentagem de 83,3% em relação aos 723 prontuários que continham os dados sobre paridade (Gráfico III).

**Gráfico III – Percentual de multiparidade entre pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília -DF**



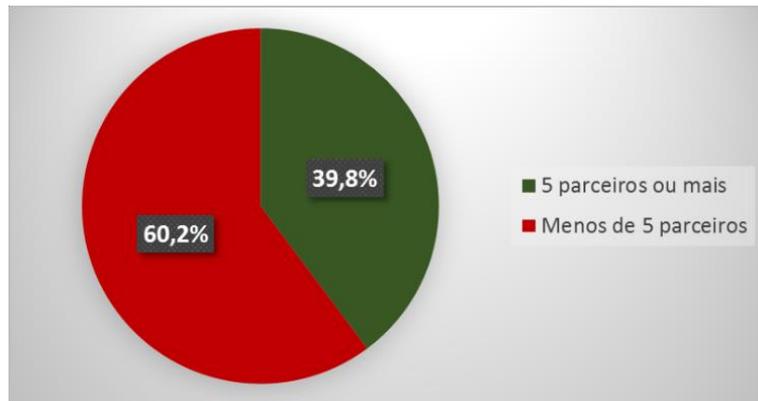
A multiparidade foi percebida, neste estudo, em uma grande quantidade de pacientes. Indiretamente, este fator sugere prática sexual sem proteção e conseqüente risco de se adquirir o HPV. Além disto, alguns estudos mostram a possibilidade de que a gestação possa favorecer a ocorrência de modificações no colo uterino que propiciariam mudanças locais, atuando como um acelerador do processo de desenvolvimento da carcinogênese no colo do útero (CHELIMO et al., 2013).

Ainda, pode-se destacar o número de parceiros, variável que mostrou um dado importante: percentual expressivo de mulheres possuem múltiplos parceiros sexuais. Após a análise, restou contabilizado que 224 pacientes, ou 39,8% delas, tiveram cinco ou mais parceiros sexuais (Gráfico IV).

Em relação ao número de parceiros, a literatura registra que quanto maior o número de parceiros sexuais, maior é o risco de se contrair infecção pelo HPV já que haverá maior risco de exposição ao vírus (CHELIMO et al., 2013). A presente pesquisa mostrou um número significativo de mulheres com cinco ou mais parceiros sexuais, sugerindo que a grande

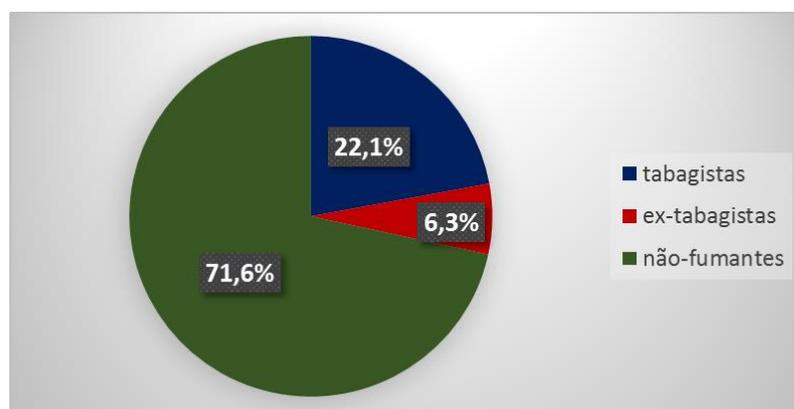
quantidade de pacientes com lesões de alto grau pode ter ocorrido em virtude desse comportamento sexual de risco na população estudada.

**Gráfico IV – Percentual do número de parceiros sexuais entre pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília - DF**



O tabagismo foi um importante fator de risco para o câncer de colo do útero, que foi incluído no rol de fatores demográficos a influenciar a gênese e o desenvolvimento desta neoplasia. Dentre os prontuários que continham o perfil tabágico das pacientes, as ditas tabagistas foram 123, ou 22,1% das pacientes, as ex-tabagistas foram 35, em um percentual de 6,3%, e as que nunca fumaram na vida foram 398, representando 71,6%. O número de prontuários em que não foi descrito o perfil tabágico foi 215, ou 27,9%, considerando o total de prontuários de mulheres incluídas na pesquisa (Gráfico V).

**Gráfico V – Percentual do perfil tabágico de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília - DF**



A pesquisa mostrou que, apesar de as mulheres autodeclaradas fumantes terem aparecido em menor quantidade que as não fumantes, o número de tabagistas ainda é significativo. É consenso que a quantidade de mulheres expostas ao tabaco é de grande importância, já que o hábito de fumar cigarros é sabidamente prejudicial à saúde. A nicotina e outros componentes do cigarro como a cotinina influenciam no desenvolvimento das neoplasias como agentes indutores de mutações, levando a um dano do DNA celular e bloqueando seu reparo, quando existe algum defeito, além de influenciar no desenvolvimento de um estado de imunossupressão por parte do fumante, o que o torna mais suscetível a infecções (HUSSAIN et al., 2019). No caso do câncer cervical, o tabaco atua em conjunto com o HPV de alto risco para a gênese da neoplasia e sua progressão (MUÑOZ et al., 2018). A nicotina e a cotinina são fatores adjuvantes na infecção pelo HPV, diminuindo a depuração do HPV de alto risco pelo organismo e agindo com efeito sinérgico à ação do vírus para a gênese da neoplasia (HOFFMAN; SCHORGE; SCHAFFER, 2014).

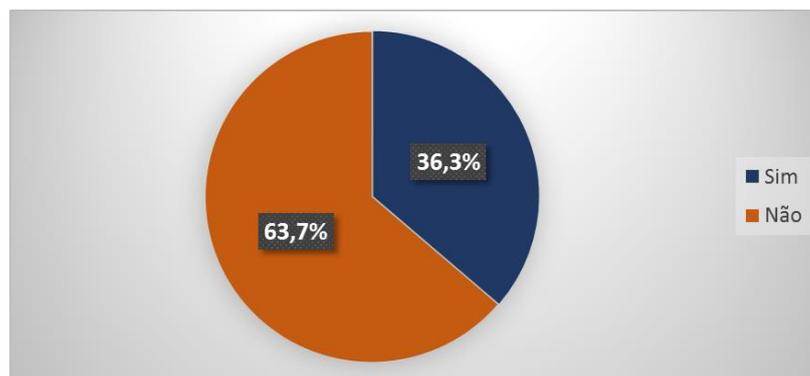
Em relação às comorbidades, foram encontradas dezenove mulheres portadoras do vírus HIV. A maioria dessas pacientes, ou 73,7%, tiveram como tratamento adotado a conização. O diagnóstico histopatológico mais comumente encontrado no cone foi NIC III: 26,3%. E ainda, realizaram seguimento continuado 42,1% das pacientes HIV positivas e, destas, oito receberam alta. Houve dois óbitos dentre estas pacientes.

Um importante fator de risco relacionado ao desenvolvimento do câncer de colo de útero é a coinfeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV. A presença deste vírus na população objeto deste estudo foi associada a um pior prognóstico ao longo dos anos, com alto índice de lesões mais graves no colo do útero. Além disso, a associação da infecção do HPV com o HIV favorece também o desenvolvimento da neoplasia de colo de útero, mesmo no momento em que a paciente está sendo submetida à terapia antirretroviral, por conta do estado de imunossupressão que a doença provoca. Observa-se que as mulheres com HIV são mais suscetíveis à infecção mais precoce pelo HPV – ambos os vírus apresentam a mesma via de contágio –, e progridem mais cedo para o câncer de colo de útero em comparação com mulheres não infectadas (COHEN et al., 2019).

Outro fator de destaque na pesquisa foi o histórico familiar de câncer. Após análise dos prontuários das mulheres incluídas no estudo, foi possível comprovar que 182 pacientes, percentual igual a 36,3%, afirmaram haver casos de câncer na família e 320, ou 63,7%, declararam desconhecer histórico de neoplasias na família (Gráfico VI).

Após a análise dos prontuários das pacientes incluídas na pesquisa, foi possível constatar um alto índice de pacientes com histórico de câncer na família negativo. A existência de câncer na família pode ser considerada como fator protetor, já que mulheres com parentes que têm ou que já tiveram câncer são mais propensas a procurar profissionais de saúde visando um diagnóstico precoce da neoplasia de colo, por se considerarem expostas a um risco maior quanto a esta doença (GUNAYDIN; GENCTURK, 2015). Deve-se lembrar que o câncer de colo de útero é uma neoplasia sem uma forte relação com a hereditariedade, ao contrário de outros cânceres ginecológicos, como o câncer de mama (HOFFMAN; SCHORGE; SCHAFFER, 2014).

**Gráfico VI – Percentual de histórico familiar de câncer de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília - DF**



A investigação do último exame citológico para o rastreamento de câncer de colo do útero levou à conclusão de que a maioria das mulheres teve diagnóstico de LIEAG: 462 pacientes com esse laudo ou 62,3% dos casos em que foi possível encontrar esse dado. Em segundo lugar, veio o diagnóstico de ASC-H: 114 casos, totalizando um percentual de 15,4%. Em terceiro lugar, o resultado mais prevalente foi de LIEBG com vinte pacientes, ou 6,3% (Tabela 1).

Em relação ao laudo citopatológico predominante após a conclusão do estudo, pôde-se constatar uma discrepância entre esse laudo e o resultado alterado mais frequente de citologia oncótica no Brasil como um todo, pois, segundo o SISCOLO, a alteração colpocitológica mais comum na última atualização de 2015 foi de ASCUS, enquanto na pesquisa o diagnóstico mais predominante foi de LIEAG (MINISTERIO DA SAÚDE, 2015).

Conforme o protocolo do Ministério da Saúde, no caso de uma alteração ASCUS, a conduta é repetir a citologia, num intervalo de tempo que vai variar dependendo da faixa etária da paciente e deve ser precedida do tratamento de processos infecciosos e/ou de medidas que melhorem o trofismo genital, se for necessário (INCA, 2016). Ou seja, são condutas e orientações que podem ser realizadas na UBS. Dessa forma, é possível que as pacientes com essa alteração mantiveram o seguimento nas UBS e por isso não foram tão frequentes nessa pesquisa, realizada no HMIB-DF.

**Tabela 1 – Resultados citológicos das pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF**

Resultado da citologia	Frequência absoluta	Frequência relativa
LIEAG	462	62,3%
LIEBG	47	6,3%
ASC-H	114	15,4%
ASCUS	36	4,9%
AGC	30	4%
AIS	9	1,2%
Adenocarcinoma invasor	7	1%
CEI	16	2,2%
Normal	20	2,7%

LIEAG: Lesão intraepitelial de alto grau; LIEBG: Lesão intraepitelial baixo grau; ASC-H: Células escamosas atípicas não podendo excluir lesão de alto grau; ASCUS: Células escamosas atípicas de significado indeterminado; AGC: Células glandulares atípicas; CEI: Carcinoma escamoso invasor

Após a biópsia realizada no exame colposcópico, foi confirmado que o diagnóstico mais prevalente foi de NIC III, representando 57,2% das pacientes, com 398 casos. Após NIC III, o resultado mais encontrado foi NIC II, com 20,5%, ou 143 casos. Foram identificados relatos de biópsias de pacientes em 696 prontuários, com percentual igual a 90,3% (Tabela 2).

Dentre os prontuários com dados sobre os tratamentos adotados após o resultado da biópsia, pôde-se concluir que o mais realizado foi a conização, com 598 casos contabilizados, ou 88,3% das pacientes. Em segundo lugar, foi a histerectomia, com 42 casos, correspondendo a 6,2% das pacientes (Tabela 3).

O laudo histopatológico mais prevalente pós-tratamento foi, assim como na biópsia pré-tratamento, NIC III: 364 casos, correspondendo a 64,2% das pacientes, seguido por NIC II, 81 casos, ou 14,3%, e normal com 48 casos e, portanto, 8,5% das pacientes. A seguir, o Carcinoma Escamoso Invasor foi o que apresentou uma frequência maior, em 5,8% dos casos. O total de prontuários que continham esse dado foi de 567, ou 73,5% (Tabela 4).

**Tabela 2 – Resultados histopatológicos pré-tratamento das pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF**

Resultado da conização	Frequência absoluta	Frequência relativa
NIC III	398	57,2%
NIC II	143	20,5%
NIC I	55	7,9%
AIS	7	1%
Adenocarcinoma	7	1%
CEI	27	3,9%
Normal	59	8,5%

Freq: Frequência; NIC I Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I; NIC II: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau II; NIC III: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III; AIS: Adenocarcinoma In Situ; CEI: Carcinoma escamoso invasor

O tratamento dos mencionados processos infecciosos mais adotado foi a conização, o que tem concordância com a literatura, já que a conduta ativa com exérese da lesão com diagnóstico de NIC II e NIC III – resultados mais prevalentes no estudo – é a mais indicada por conta do risco de progressão e de persistência deste tipo de lesão comparada com as de baixo grau. Todavia, esse grau de sucesso pós-operatório também é determinado por outros fatores como a margem cirúrgica obtida após o procedimento (ZHANG et al., 2014).

**Tabela 3 – Tratamentos das pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF**

Tratamento adotado	Freq absoluta	Freq relativa
Conização	598	88,3%
QT + RT + Braqui	37	5,5%
Histerectomia	42	6,2%

Freq: Frequência; QT + RT + Braqui: quimioterapia, radioterapia e braquiterapia

O laudo da biópsia pré e pós-tratamento mais predominante foi de NIC III. Tal diagnóstico após o procedimento de conização – tratamento mais prevalente -, associa-se a um maior risco de desenvolvimento de câncer de colo de útero, especialmente 25 anos após o último cone (SAND et al., 2018), devendo-se manter o acompanhamento com atenção e a longo prazo destas mulheres.

**Tabela 4 – Resultados histopatológicos pós-tratamento das pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF**

Resultado da conização	Frequência absoluta	Frequência relativa
NIC III	364	64,2%
NIC II	81	14,3%
NIC I	29	5,1%
AIS	11	2%
Adenocarcinoma	1	0,1%
CEI	33	5,8%
Normal	48	8,5%

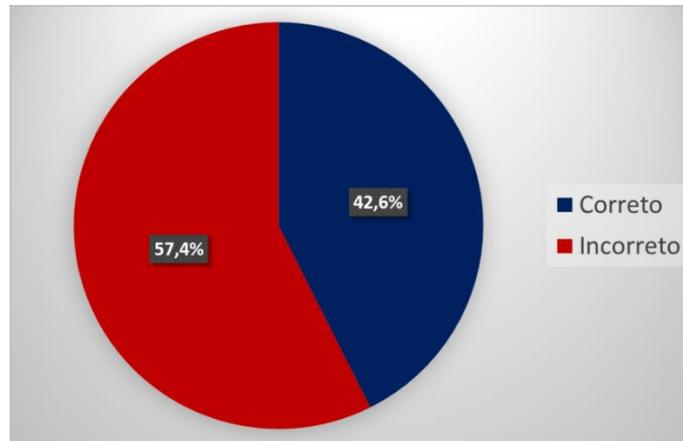
NIC I: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau I; NIC I: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau II; NIC III: Neoplasia Intraepitelial Cervical Grau III; AIS: Adenocarcinoma In Situ; CEI: Carcinoma escamoso invasor

Esse número de diagnósticos NIC III foi um fator positivo já que houve uma concordância entre a maioria dos laudos citológicos das pacientes que foram encaminhadas à patologia e o resultado histopatológico final – padrão ouro nessa pesquisa. Indiretamente, este resultado sugere a boa qualidade do serviço de patologia da rede pública e do HMIB-DF, em especial.

Em relação ao seguimento das mulheres com biópsias de colo uterino alteradas durante o período analisado, fizeram corretamente este acompanhamento apenas 352 pacientes, percentual igual a 42,6%. O seguimento foi considerado correto, de acordo com o comparecimento das pacientes às consultas marcadas em serviço de Oncologia Ginecológica, após tratamento no HMIB (Gráfico VII).

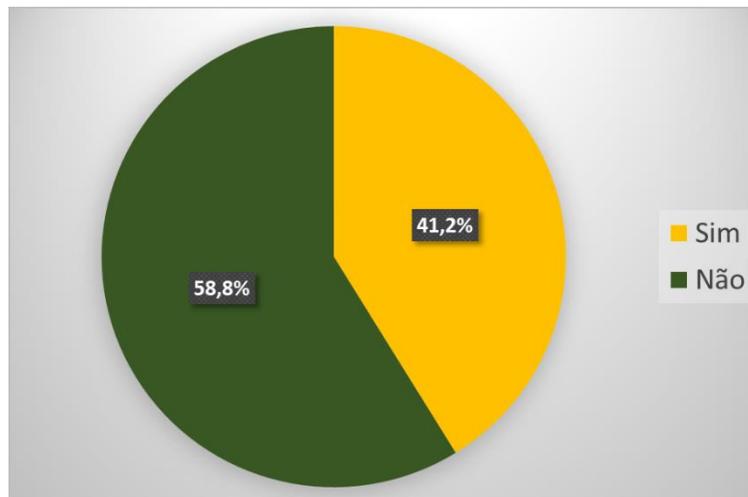
E, analisando especificamente essas 352 pacientes, observou-se que 145 delas, ou 41,2%, receberam alta do serviço de oncologia ginecológica, retornando às Unidades Básicas de Saúde – UBSs de origem para o rastreamento preventivo padrão (Gráfico VIII).

**Gráfico VII – Percentual da qualidade do seguimento de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília - DF**



Ao longo do seguimento, as pacientes que evoluíram para óbito durante o período de seguimento foram um total de 17 ou 2,2% de todas as mulheres estudadas.

**Gráfico VIII – Percentual de pacientes com biópsias de colo uterino alteradas de 2012 a 2015 no Hospital Materno Infantil de Brasília – DF que receberam alta do serviço de Oncologia Ginecológica**



Deve-se atentar à carência de um seguimento continuado na maioria dos casos. Não houve um *follow-up* das pacientes no estudo e isso poderá repercutir num pior prognóstico que poderá contribuir para uma nova aquisição do HPV ou uma resposta deficiente à infecção preexistente por esse vírus, levando à instalação do câncer cervical no futuro (COHEN et al., 2019).

A baixa taxa de pacientes que mantiveram um seguimento adequado mostra-se negativo em relação à qualidade do serviço como um todo (BARCELOS et al., 2017). No entanto, dentre aquelas que fizeram um *follow-up* continuado, houve um substancial número de pacientes que recebeu alta. Assim, subentende-se que o acompanhamento regular influenciou favoravelmente nos desfechos primário – prognóstico – e secundário.

Por fim, deve-se lembrar de que, após a alta do serviço de oncologia ginecológica, o seguimento ocorre nas UBS, momento em que há a necessidade de uma assistência de qualidade em todos os níveis da rede de atenção do sistema de saúde para um completo seguimento das pacientes. A melhor qualidade do rastreamento ocorrerá quanto melhores forem as condições de trabalho e estrutura das UBS. O rastreamento do câncer cervical varia entre as regiões do país, sendo que é relativamente melhor no Sul e Sudeste do Brasil, se comparado ao Centro-Oeste. Isto pode ser explicado pela urbanização que produziu áreas e sem muita infraestrutura na periferia dos municípios e do Distrito Federal (BARCELOS et al., 2017).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir das informações obtidas na pesquisa e na discussão, foi possível concluir que os fatores de risco socioepidemiológicos listados na literatura especializada realmente são importantes na gênese e desenvolvimento das lesões precursoras do câncer cervical: idade, coitarca precoce, multiparidade, elevado número de parceiros sexuais, coinfeção pelo HIV. Estes se correlacionaram com o aparecimento de lesões de alto grau nas biópsias de colo uterino alteradas.

Ademais, os dados obtidos sobre os resultados de citologias e biópsias sugerem que as pacientes com um seguimento adequado apresentam um melhor prognóstico. As pacientes do Distrito Federal necessitam da realização de um acompanhamento seriado e adequado capaz de proporcionar a elas a prevenção do câncer de colo de útero e o tratamento efetivo de lesões mais graves e das próprias neoplasias, proporcionando a estas mulheres melhor qualidade de vida e desfecho mais favorável.

O rastreamento desta patologia oncológica cervical deve ser permanentemente revisto e atualizado, a fim de ser feito de acordo com as necessidades e as particularidades da população brasileira de cada município, já que como visto, há uma discrepância entre a cobertura de saúde entre as várias regiões do país.

Uma base de dados que contemple de maneira detalhada o seguimento das pacientes cadastradas no programa de prevenção do câncer de colo uterino, se desenvolvido adequadamente, será muito útil para que o seguimento dessas mulheres seja feito de modo efetivo. Tal base de dados poderia evitar a evasão destas pacientes às consultas da atenção básica ou da atenção especializada, e poderia garantir que elas não deixassem de se submeter aos exames necessários para garantir que estariam com uma boa qualidade de vida e sem risco de desenvolver a doença ou ainda garantir que estariam sendo tratadas adequadamente a fim de evitar o prognóstico ruim da fase avançada da doença.

## 6. REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, Pakhee. Cervical cancer: Can it be prevented?. **World Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 5, n. 4, p.775-780, 2014. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v5.i4.775>.
- AIDÉ, Susana et al. Neoplasia Intraepitelial Cervical. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p.166-170, 2009.
- ALVES, Christiane Maria Meurer; GUERRA, Maximiliano Ribeiro; BASTOS, Ronaldo Rocha. Tendência de mortalidade por câncer de colo de útero para o Estado de Minas Gerais, Brasil, 1980-2005. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 25, n. 8, p.1693-1700, ago. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2009000800005>.
- ANDERSSON, Sonia; MINTS, Miriam; WILANDER, Erik. Results of cytology and high-risk human papillomavirus testing in females with cervical adenocarcinoma in situ. **Oncology Letters**, [s.l.], v. 6, n. 1, p.215-219, 15 maio 2013. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2013.1350>.
- BARCELOS, Mara Rejane Barroso et al. Quality of cervical cancer screening in Brazil: external assessment of the PMAQ. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 51, p.51-67, 20 jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2017051006802>.
- BERNARD, Erik et al. Comparing human papillomavirus prevalences in women with normal cytology or invasive cervical cancer to rank genotypes according to their oncogenic potential: a meta-analysis of observational studies. **Bmc Infectious Diseases**, [s.l.], v. 13, n. 1, p.13-373, 13 ago. 2013. Springer Nature.
- BLATT, Amy J. et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256,648 women in multiple clinical practices. **Cancer Cytopathology**, [s.l.], v. 123, n. 5, p.282-288, 10 abr. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.21544>.
- BONITA, R, Kjellström, T. **Epidemiologia básica**. 2.ed. - São Paulo, Santos. 2010
- BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS - **Sistema de informações sobre mortalidade**. 2017. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=26&pad=31655>. Acesso em 15/06/19 às 15h54.
- CALABRICH Aknar, ASSAD Daniele Xavier, DE MELO Andréia Cristina, NOGUEIRA Angélica. Diretrizes de câncer de colo de útero da SBOC. São Paulo, SP, 2017. Disponível em: [https://www.s boc.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/Cancer\\_do\\_colo\\_do\\_uter o.pdf](https://www.s boc.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/Cancer_do_colo_do_uter o.pdf). Acesso em 10/04/19 às 13:10.
- CHELIMO, Carol et al. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. **Journal Of Infection**, [s.l.], v. 66, n. 3, p.207-217, mar. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.10.024>.
- COHEN, Paul et al. Cervical cancer. **The Lancet**, [s.l.], v. 393, n. 10167, p.169-182, jan. 2019. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32470-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32470-x).
- COLOMBO, N. et al. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals Of Oncology**, Oxford, v. 23, n. 7, p.27-32, 20 set. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds268>.
- COSTA, Ana Paula Ferreira et al. Safety of Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine: A Meta-Analysis of Randomized Trials. **Journal Of Immunology Research**, [s.l.], v. 2017, p.1-6, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/3736201>.

- CROSBIE, Emma J et al. Human papillomavirus and cervical cancer. **The Lancet**, [s.l.], v. 382, n. 9895, p.889-899, set. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60022-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60022-7).
- DAVIM, Rejane Marie Barbosa et al. Conhecimento de mulheres de uma Unidade Básica de Saúde da cidade de Natal/RN sobre o exame de Papanicolau. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [s.l.], v. 39, n. 3, p.296-302, set. 2005. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342005000300007>.
- FLETCHER, Robert; FLETCHER Suzanne; FLETCHER Grant. **Epidemiologia Clínica: Elementos essenciais**. 5. ed. São Paulo: Artmed, 2014.
- GUNAYDIN, Cansu; GENCTURK, Nuran. Early Diagnosis Behavior in Turkish Women with and without a Family History of Cervical Cancer. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 16, n. 2, p.401-406, 25 fev. 2015. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.2.401>.
- HOFFMAN, Barbara L.; SCHORGE, John O.; SCHAFFER, Joseph I. **Ginecologia de Williams**. 2nd ed. Porto Alegre: Mc Graw Hill, Artmed; 2014.
- HUSSAIN, Azhar et al. Neoplastic Pathogenesis Associated with Cigarette Carcinogens. **Cureus**, [s.l.], p.1-13, 25 jan. 2019. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.3955>.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. Rio de Janeiro, 2016.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2018. Incidência do Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Manual de gestão da qualidade para laboratório de citopatologia**. Rio de Janeiro, 2013.
- INTARAPHET, Suthida et al. Prognostic Impact of Histology in Patients with Cervical Squamous Cell Carcinoma, Adenocarcinoma and Small Cell Neuroendocrine Carcinoma. **Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention**, [s.l.], v. 14, n. 9, p.5355-5360, 30 set. 2013. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.9.5355>.
- JUNIOR Caamy Amorim Sampaio, LIMA Laís Rocha, DA SILVA Ivisson Lucas Campos. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado: revisão da literatura. **Revista Interdisciplinar Ciências e Saúde**. V. 4, n.1, p. 57-63. 2017.
- KATKI, Hormuzd A. et al. Five-Year Risks of CIN 2+ and CIN 3+ Among Women With HPV-Positive and HPV-Negative LSIL Pap Results. **Journal Of Lower Genital Tract Disease**, [s.l.], v. 17, p.43-49, abr. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0b013e3182854269>.
- KHAN, Michelle J. et al. ASCCP Colposcopy Standards. **Journal Of Lower Genital Tract Disease**, [s.l.], v. 21, n. 4, p.223-229, out. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/lgt.0000000000000338>.
- KOLIOPOULOS, George et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p.1-122, 7 jul. 2010. John Wiley & Sons, Ltd. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd008587>.
- KOSE, Faruk M.; NAKI, Murat M.. Cervical premalignant lesions and their management. **Journal Of The Turkish German Gynecological Association**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.109-121, 16 jun. 2014. Journal of Clinical Research of Pediatric Endocrinology. <http://dx.doi.org/10.5152/jtgga.2014.29795>.
- MCCREDIE, Margaret Re et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **The Lancet**

- Oncology**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.425-434, maio 2008. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(08\)70103-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70103-7).
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia prático sobre HPV: perguntas e respostas**. 2017. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/07/Perguntas-e-respostas-HPV-.pdf>. Acesso em 15/06/19 às 16h.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO)**. 2015. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060303>>. Acesso em: 03/06/2019.
- MOSCICKI, Anna-barbara et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. **Vaccine**, [s.l.], v. 30, p.24-33, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.089>.
- MUÑOZ, Juan P. et al. Tobacco Exposure Enhances Human Papillomavirus 16 Oncogene Expression via EGFR/PI3K/Akt/c-Jun Signaling Pathway in Cervical Cancer Cells. **Frontiers In Microbiology**, [s.l.], v. 9, p.1-12, 17 dez. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2018.03022>.
- NOVAES, Hm et al. Annual national direct and indirect cost estimates of the prevention and treatment of cervical cancer in Brazil. **Clinics**, [s.l.], v. 70, n. 4, p.289-295, 15 abr. 2015. Fundacao Faculdade de Medicina. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015\(04\)12](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015(04)12).
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). Nota de orientação da OPAS/OMS: prevenção e controle de amplo alcance do câncer do colo do útero: um futuro mais saudável para meninas e mulheres. **OPAS**. Washington, DC, 2013.
- PAPANICOLAOU, George N.; TRAUT, Herbert F.. The Diagnostic Value of Vaginal Smears in Carcinoma of the Uterus\*\*This study has been aided by the Commonwealth Fund. Presented before the New York Obstetrical Society, March 11, 1941. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [s.l.], v. 42, n. 2, p.193-206, ago. 1941. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)40621-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(16)40621-6).
- PEREIRA, Mauricio G. **Artigos científicos**. Como redigir, publicar e avaliar. 2012
- ROCHA Gustavo Alvarenga.; MELO Victor Hugo. Biologia molecular no rastreamento das neoplasias cervicais uterinas. **Femina**. V 38, n 3, p. 167-172, Março 2010.
- ROURA, Esther et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.1-17, 25 jan. 2016. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0147029>.
- SADALLA, José Carlos et al . Cervical cancer: what's new?. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 61, n. 6, p. 536-542, Dec. 2015 .
- SAND, Freja Laerke et al. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3-A Danish nationwide cohort study. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 142, n. 9, p.1759-1766, 20 dez. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31202>.
- SCHIFFMAN, M.; WENTZENSEN, N.. Human Papillomavirus Infection and the Multistage Carcinogenesis of Cervical Cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [s.l.], v. 22, n. 4, p.553-560, 1 abr. 2013. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-12-1406>.
- SELLORS, John; SANKARANARAYANAN, Rengaswamy. **Colposcopy and treatment of cervical intraepithelial neoplasia. A Beginner's Manual**. Geneva: WHO, 2003.
- SMITH, Elizabeth R. et al. New biological research and understanding of Papanicolaou's test. **Diagnostic Cytopathology**, [s.l.], v. 46, n. 6, p.507-515, 16 abr. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.23941>.

SOLOMON, Diane. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. **Jama**, [s.l.], v. 287, n. 16, p.2114-2119, 24 abr. 2002. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>.

SOUTO, Rafael; FALHARI, Júlio Pedro Borgo; CRUZ, Aparecido Divino da. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 2, p.155-160, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention**. Geneva: World Health Organization 2013.

ZHANG, S.-k. et al. The Natural History of Cervical Cancer in Chinese Women: Results from an 11-Year Follow-Up Study in China Using a Multistate Model. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [s.l.], v. 23, n. 7, p.1298-1305, 30 abr. 2014. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0846>.

## APÊNDICE A - FICHA DE COLETA DE DADOS

Número do prontuário: \_\_\_\_\_

### Características Sociodemográficas

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Etnia: \_\_\_\_\_

Estado civil:  Solteira  Casada  Divorciada

Viúva  Relação estável

### Características Clínicas

Menarca: \_\_\_\_\_  Não há registro

Coitarca: \_\_\_\_\_  Não há registro

GPA (gestações partos e abortos): \_\_\_\_\_

Data da última menstruação: \_\_\_\_\_ Fase da vida:  Menacme  Menopausa

Número de parceiros na vida:  1  1 a 5  > 5 parceiros  Não há registro

Atualmente:

Namorando  Vida sexual inativa  Não há registro

Se namorando:  Mesmo parceiro há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Usa *condom*?  Sim  Não  Às vezes  Não há registro

Parceiro com algum sintoma (ferida, verruga, corrimento)?

Sim  Não  Não há registro

Comorbidades: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Medicações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Paciente tem história de cauterização do colo uterino  Sim  Não  Não há registro

Paciente tem história de alguma DST?  Sim  Não  Não há registro

HPV

Sífilis

Herpes genital

Doença inflamatória pélvica

SIDA  Outra

Hábitos de vida:  Etilismo  Tabagismo  Não há registro

Tabagismo (atual ou histórico): Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Quantos cigarros dia? \_\_\_\_\_

Abstêmia? Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Histórico de câncer na família?  Não  Sim

Sim – Qual? \_\_\_\_\_

Em qual parente? \_\_\_\_\_

Idade de início da coleta dos exames preventivos:

Ano do último exame preventivo (antes da pesquisa):

Colhe o preventivo regularmente (a cada 3 anos)?  Sim  Não

Quantidade de exames preventivos realizados na vida:

### Citologia

Tipo de alteração identificada no exame de Papanicolau:

- ASC-US
- ASC-H
- AGC
- AGC-H
- AOI
- LSIL
- HSIL
- HSIL não podendo excluir microinvasão
- Carcinoma Escamoso
- Adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Adenocarcinoma Invasor

Data de realização do Exame: \_\_\_\_\_

Local / regional de realização do Exame: \_\_\_\_\_

**Biologia Molecular**

Teste de detecção do DNA do HPV:  Positivo  Negativo  Não realizado

Não sabe

Se positivo, qual subtipo HPV?  16  18  Outros \_\_\_\_\_

**Diagnóstico**

Realização de Colposcopia:  Não  Sim – Data: \_\_\_\_\_

Realização de biópsia à colposcopia:  Não  Sim – Resultado da biópsia:

Normal

Inflamação

NIC I

NIC II

NIC III

Câncer de Células Escamosas Invasor

Adenocarcinoma *in situ* (AIS)

Adenocarcinoma

Carcinomas Não Diferenciados

Cânceres Neuroendócrino

**PARA PACIENTES COM BIÓPSIA NORMAL, INFLAMAÇÃO OU LESÕES PRECURSORAS DE BAIXO GRAU – NIC I:**

O exame de Papanicolau alterado foi repetido:  Sim  Não

Data: \_\_\_\_\_ Laudo: \_\_\_\_\_

Realizou exame de Papanicolau entre 2016 e 2018?  Sim  Não

Laudo: \_\_\_\_\_

**PARA PACIENTES COM BIÓPSIA COM LESÕES PRECURSORAS DE ALTO GRAU – NIC II / III OU AIS – OU CÂNCER:**

**Resultado da conização/ cirurgia e estadiamento:**

- NIC II
- NIC III
- Câncer de Células Escamosas – Carcinoma Epidermoide – Microinvasor
  - IA1     IA2
- Câncer de Células Escamosas – Carcinoma Epidermoide – Invasor
  - IIA    IIIA    IVA    IB    IIB    IIIB    IVB
- Adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Adenocarcinoma
- Carcinomas Não Diferenciados
- Canceres Neuroendócrinos

Data do Diagnóstico: \_\_\_\_\_

**Tratamento adotado:**

- Cirurgia
- Histerectomia simples
- Histerectomia radical
- Quimioterapia    Braquiterapia    Radioterapia

Outro: \_\_\_\_\_

Início do Tratamento: \_\_\_\_\_ Fim do Tratamento: \_\_\_\_\_

O tratamento proposto foi o tratamento realizado?  Sim  Não

**Complicações do tratamento cirúrgico:**

Lesão em cirurgia – qual? \_\_\_\_\_

Óbito

**Complicações do tratamento quimioterápico e/ou radioterápico**

Qual? \_\_\_\_\_

Óbito

**Seguimento da paciente:**

Remissão

Realizou exame de Papanicolau entre 2016 e 2018?  Sim  Não

Laudos: \_\_\_\_\_

Observação: \_\_\_\_\_

Progressão

Metástases  Não  Sim Qual órgão? \_\_\_\_\_

Tratamento: \_\_\_\_\_

Data da última consulta com o oncologista: \_\_\_\_\_

Morte – Data do óbito \_\_\_\_\_

Causa? \_\_\_\_\_